

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 1 年 11 月 14 日 (2019.11.14)

【公表番号】特表 2018-537952 (P2018-537952A)

【公表日】平成 30 年 12 月 27 日 (2018.12.27)

【年通号数】公開・登録公報 2018-050

【出願番号】特願 2018-517191 (P2018-517191)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z N A

C 1 2 N 15/12

A 6 1 P 21/04

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 4 日 (2019.10.4)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オリゴヌクレオチド組成物であって、

(1) 塩基配列；

(2) 骨格の架橋パターン；

(3) 骨格のキラル中心のパターン；および

(4) 骨格のリン修飾のパターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の第 1 の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

組成物は、前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の調製物と比較して豊富に含むという点でキラリティが制御されており、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドにおける、それぞれのクルレオチド間の結合は、ホスホロチオエート結合であり、

前記骨格キラル中心のパターンが、少なくともひとつの R_p、および少なくともひとつの S_pを含み、

前記オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、前記組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、

オリゴヌクレオチド組成物。

【請求項 2】

前記リファレンス条件が、前記組成物が存在しないことである、
請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドが、それぞれ 1 個以上の糖修飾をさらに含む、

請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記糖修飾が、2' - O - メチル、2' - MOE、2' - F、モルホリノおよび二環式糖部分から選択される 1 個以上の修飾を含む、

請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記糖修飾が、1 つ以上の 2' - F 糖部分を含む、

請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記糖修飾が、1 つ以上の 2' - O - メチル糖部分を含む、

請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記塩基配列が、ジストロフィン遺伝子の 20 塩基長部分またはその相補体から 5 以下のミスマッチを有する配列を含み、その長さが 50 塩基長以下であり、前記骨格のキラル中心のパターンが、Rp または Sp から独立して少なくとも 3 個のキラリティが制御された中心を含み、前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドが、ジストロフィン遺伝子のエキソンのスキップに介在することができる、

請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドが、前記ジストロフィン遺伝子のエキソン 51 のスキップに介在することができる、

請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記エキソン 51 は、変異したものであり、フレームシフト、中途終止コドンおよび / または 1 つ以上の下流エキソンの欠失を引き起こしうるものである、

請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物は、ジストロフィン遺伝子のエキソン 51 を含まず、エキソン 51 のスキッピングがない mRNA によるものに比べて改善された機能を有するジストロフィン蛋白をエンコードする mRNA を生成する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、15 塩基以上を含む、

請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 12】

特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの少なくとも 10 % が、前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである、

請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターン、および骨格リン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの少なくとも 10 % が、前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである、

請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 14】

標的転写物のスプライシングを変更する方法であって、

(1) 塩基配列；

- (2) 骨格の架橋パターン；
- (3) 骨格のキラル中心のパターン；および
- (4) 骨格のリン修飾のパターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の第 1 の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含み、

前記組成物は、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の調製物と比較して豊富に含むという点でキラリティが制御されており、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドにおける、それぞれのクルレオチド間の結合は、ホスホロチオエート結合であり、

前記骨格キラル中心のパターンが、少なくともひとつの R_p、および少なくともひとつの S_pを含み、

前記オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において標的転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、前記組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、

方法。

【請求項 15】

前記標的転写物のスプライシングが、前記組成物が存在しない場合と比較して、変更される、

請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記標的転写物が、ジストロフィンのプレ mRNA であり、前記変更が、前記組成物が存在しない場合と比較して、1 つ以上のエキソンが増加した量でスキップされることである、

請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

ジストロフィンのエキソン 51 が、前記組成物が存在しない場合と比較して、増加した量でスキップされる、

請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

ディシェンヌ型筋ジストロフィーの治療剤であって、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の組成物を含む、治療剤。

【請求項 19】

請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載されたオリゴヌクレオチド。